Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen
(Direktor: Professor Dr. Göppert).

Über einen mit Insulin behandelten Fall von Säuglingsdiabetes.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Georg-August-Universität zu Göttingen
vorgelegt von

Hans Jürgen Freyschmidt
aus Göttingen.

Göttingen
Druck von Hubert & Co. G. m. b. H.
1926.

Dissertation der Hohen Medizinischen Fakultät
vorgelegt im Juni 1925.

Referent: Professor Dr. Blühdorn.

Korreferent: Professor Dr. Göppert.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Während vorübergehende Glykosurie im Kindesalter und besonders im Säuglingsalter häufiger vorkommt, gilt im allgemeinen der echte Diabetes mellitus bei Kindern als ein seltenes Krankheitsbild. Nach Langstein[1]) fallen 0,5 bis 1% aller Diabetesfälle auf das Alter von 1—10 Jahren, von Noorden gibt auf Grund einer 2800 Fälle berücksichtigenden Statistik 3,8% für das erste Dezennium an. Sehr selten ist der Diabetes im Säuglingsalter, wenn auch infolge von Vernachlässigung der Urinuntersuchung mancher Fall unentdeckt bleibt. Külz[2]) erwähnt in einer Zusammenstellung von 111 Fällen von kindlichem Diabetes 3 diabetische Säuglinge, von 75 Fällen von Kinderdiabetes, die Stern[3]) gesammelt hat, fallen 6, von den 108 Fällen Wegelis[4]) 3 auf das Säuglingsalter. In der neueren Literatur sind drei Fälle von Säuglingsdiabetes veröffentlicht worden: Funaioli[5]) beschreibt einen Fall bei einem zweimonatigen Kind, Kochmann[6]) bei einem $4^1/_2$ monatigen Säugling, Ashby Hugh[7]) berichtet von einem 5monatigen Mädchen, das wegen Pyelitis in Behandlung stand, und bei dem nach Auftreten von Gangrän an mehreren Körperstellen die Diagnose Diabetes gestellt wurde.

Es gibt leichte und schwere Formen des kindlichen Diabetes. „Der Ernst der Erkrankung beruht darauf, daß der Übergang von der leichten Form in die schwere bei Kindern viel rapider eintreten kann als beim Erwachsenen“ (von Noorden). Daß die schweren Formen häufiger zur Beobachtung kommen, ist nach Langstein[1]) einmal in der Eigenart des kindlichen Stoffwechsels (großes Kohlehydratbedürfnis, Neigung zur Azidose) begründet. Zweitens stoßen wirksame diätetische Maßnahmen beim Kinde auf weit größere Schwierigkeiten als beim Erwachsenen. Hinzu kommt noch, daß beim Kinde der Anfang der Erkrankung

leicht übersehen wird und die Kinder erst im vorgerückten Stadium zur Behandlung kommen.

Vor allem aber ist die diabetische Anlage, die ererbte „Schwäche des Zuckerstoffwechsels", in der wir seit Naunyn das letzte ursächliche Moment des Diabetes erblicken, um so schwerer, je früher der Diabetes manifest wird.

Vor der Insulinaera hatte das Wort von Noordens: „Der echte Diabetes des Kindesalters kennt keinen Pardon" volle Gültigkeit. Die Therapie konnte nur die Krankheitsdauer beeinflussen, aber nicht die Verlaufsrichtung.

Seit der Entdeckung des Insulins hat sich die Prognose des Diabetes auch für das Kindesalter wesentlich gebessert, besonders von amerikanischer Seite liegen zahlreiche Mitteilungen über günstige Erfolge mit Insulinbehandlung vor. Über die Verwendung von Insulin bei Säuglingen berichten Cowie und Parsons[8]). Ob eine Lebensverlängerung möglich ist, wagen die beiden Autoren noch nicht zu entscheiden, jedoch scheint es bei frühzeitiger Behandlung der Fall zu sein.

Die Gefahr einer Überdosierung des Insulins, die heute beim Erwachsenen bei vorsichtigem Vorgehen kaum noch eine Rolle spielt, ist im Kindesalter besonders groß, da infolge mangelnder Selbstbeobachtung des Kindes die ersten Zeichen der Hypoglykämie, die rein subjektiver Natur sind, nicht gemeldet werden. In der Literatur sind mehrfach Fälle von Hyperinsulinose bei Kindern beschrieben worden, auf die weiter unten noch näher einzugehen sein wird.

Einen Beitrag zu dieser Frage mag ein Fall liefern' der in der Göttinger Kinderklinik zur Beobachtung kam und einen 3 Monate alten Säugling betraf.

Zunächst sei im folgenden kurz die Krankengeschichte mitgeteilt: S. W., Knabe, geboren 16. 5. 24, 3. Kind, normale Geburt, Geburtsgewicht 5 Pfund, Brustkind.

6. 8. 24. Das Kind wird in der Poliklinik vorgestellt, da es seit der Geburt Durchfälle hat.

27. 8. 24. Nachdem das Kind drei Wochen lang poliklinisch behandelt ist, kommt es unter der Diagnose Atrophie zur Aufnahme.

Status: $3^1/_2$ Monate altes, sehr blasses, abgezehrtes Kind. Gewicht 3300 g. Zeichen von Rachitis. Auf dem Kopfe über dem linken Scheitelbein eine kleinhandtellergroße, haarlose, ekzematöse Stelle, die übrige körperliche Untersuchung ergibt keinen pathologischen Befund. Urin: Eiweiß negativ, Zucker stark positiv. Bei der Osazonprobe fallen reichlich Osazone aus, die sich mikroskopisch als drusige Kristalle mit einzelnen garbenförmigen Büscheln darstellen, nach zweimaliger Umkristallisation bei 204 Grad unter Gasentwicklung schmelzen und im heißen Wasser unlöslich sind.

Ernährung: 3 mal anlegen, auf 100 g mit Buco nachfüttern, 2 mal 100 Buco. Kind nimmt die Nahrung mit gutem Appetit.

28. 8. 24. Gewichtssturz um 270 g.

1. 9. 24. Seit dem 28. gute Gewichtszunahme (190 g). Die Polarisation des Urins (Einzelportion) ergibt 4,3% rechtsdrehenden Zucker. Azeton und Azetessigsäure negativ. Die haarlose Stelle auf dem Kopf hat sich vergrößert. Man sieht dort kleinste Knötchen, in deren Umgebung die Haut etwas schuppt. Ob dieser Befund in irgendeinem Zusammenhang mit dem Diabetes steht, oder ob es sich um eine spezifische Alopecie handelt, läßt sich nach Ansicht der Hautklinik einstweilen noch nicht entscheiden.

6. 9. 24. Die Nahrung bestand in den letzten Tagen aus durchschnittlich 400 g Frauenmilch und 200 g Buco. 24 stündige Urinmenge 370 ccm mit einem Zuckergehalt von 4,8% = 17,8 g. Blutzucker (Nüchternwert) 190 mg %. Untersuchung des Urins der Eltern und des zweijährigen Bruders auf Zucker ist negativ. Das Kind sieht sehr blaß und abgezehrt aus, ist aber ganz rege, nimmt die Nahrung leidlich. Injektion von 5 Einheiten Insulin „Tetewop“ (subcutan).

7. 9. 24. In der 24 stündigen Urinmenge (305 ccm), die seit gestern 2 Stunden nach der Insulininjektion aufgefangen worden ist, 3,5% rechtsdrehender Zucker = 10,7 g. WaR der Mutter negativ. WaR des Kindes durch ein Versehen unterlassen.

8. 9. 24. Seit dem 1. 9. Gewichtsverlust von 290 g. Injektion von 10 Einheiten Insulin.

9. 9. 24. Tagesmenge des Urins 235 ccm. Trinkmenge 700 ccm. Zuckergehalt der Tagesurinmenge 3,4 % = 8,0 g. Blutzucker = 135 mg %. Gewichtszunahme seit gestern von 70 g.

10. 9. 24. Injektion von 20 Einheiten Insulin in 2 Dosen: Vor- und nachmittags je 10 Einheiten etwa 1 Stunde vor der Mahlzeit. Abends $10^1/_2$ Uhr wird das Kind gleich nach dem Trinken blau, Puls 140. Der Mutter war schon während des Trinkens aufgefallen, daß das Kind etwas verändert war und schlecht trank. Bald darauf ist der Puls sehr klein, 60 pro Minute. Große Atmung (Säureatmung?). 3 mal je eine halbe Spritze Coffein und Adrenalin in halbstündigen Abständen, einmal eine halbe Spritze Hypophysin, ein Tropfklystier von Natrium bicarbonicum (200 g 3 %ig). Nach der letzten Injektion Besserung des Befindens. Zwei Stunden nach der ersten Insulininjektion wird der Urin portionenweise aufgefangen. 24 stündige Urinmenge ca. 370 ccm. In den Urinportionen des Nachmittags geht der Zuckergehalt bis auf 0,2 und 0,3 % herunter. Mikroskopisch finden sich im Urin granulierte Zylinder (keine Comazylinder). Azeton negativ.

11. 9. 24. Den ganzen Tag über ist das Kind wieder munter und unverändert in seinem Wesen, nimmt die Nahrung gut. Trinkmenge 630 g Brustmilch. Leichte Temperatursteigerung auf 37,0; Puls normal.

12. 9. 24. Leidliches Allgemeinbefinden. Patient trinkt gut. Seit 9. 9. Gewichtsverlust von 100 g. Ernährung: 3 mal anlegen, 2 mal 100 g $^1/_2$ Frauenmilch, $^1/_2$ Lullusbrunnen mit $2^1/_2$ Prozent Plasmon und $2^1/_2$ Prozent Butter. Blutzucker (Nüchternwert $4^1/_2$ Stunden nach der letzten Mahlzeit) 115 mg %. Abends 7 Uhr Injektion von 10 Einheiten Insulin. Keine Reaktion. Die Nacht verläuft ruhig.

13. 9. 24. Gewichtszunahme von 130 g. 11 Uhr vormittags Injektion von 10 Einheiten Insulin. Nachmittags

wird das Kind etwas matt und sieht blaß aus, Puls klein. 0,05 Coffein. $5^3/_4$ Uhr Kollaps. Puls klein, 84 in der Minute, Atmung verlangsamt, schnarchend. 3 mal in halbstündigen Abständen je eine halbe Spritze Coffein und Adrenalin. Danach erholt sich das Kind, der Puls wird wieder frequenter und kräftig. Abends vor dem Anlegen nochmals eine halbe Spritze Coffein, Traubenzuckerklystier 100 g (10%ig). Die Nacht verläuft ruhig, Kochsalzklystier von 200 g.

In einzelnen Urinportionen geht der Zuckergehalt bis auf 0,6 und 0,3% herunter (5 bzw. 8 Stunden nach der Injektion am Morgen). Die Tagesmenge des Urins beträgt ca. 350 ccm mit einem Zuckergehalt von 0,87% = 3,06 g. In dem zur Zeit des Kollapses entleerten Urin Azeton negativ.

14. 9. 24. Gewichtsverlust von 150 g. Nach dem Anlegen am Morgen wird das Kind wieder matter, Puls 88. 0,05 Coffein, dann Traubenzuckerklystier.

15. 9. 24. Blutzucker (Nüchternwert) 107 mg %. Der Zuckergehalt der einzelnen Urinportionen schwankt zwischen 0,9 und 1,7%. Tagesurinmenge nicht bestimmt.

Mehrmals am Tag kollabiert das Kind. 5 mal im Laufe des Tages 0,05 Coffein. Gewichtszunahme von 50 g. Das Kind sieht sehr abgezehrt und blaß aus. An der Brust trinkt es leidlich, die abgespritzte Milch wird eingegossen. Trinkmenge 560 g Frauenmilch und 250 g Lullusbrunnen.

16. 9. 24. Befinden unverändert. Das Kind trinkt leidlich an der Brust. Puls nach Bigeminusart. 12 Uhr mittags Injektion von 2 Einheiten Insulin. Nach 1 Uhr Puls unregelmäßig und klein. $1^1/_2$ Uhr eine halbe Spritze Coffein, danach vorübergehende Besserung. Um $4^1/_2$ Uhr plötzlich starke Verschlechterung, Puls kaum zu fühlen. Auf Coffein, Adrenalin, Hypophysin keine Änderung. Zwei Spritzen davon werden ins Herz injiziert. Sauerstoffatmung und Herzmassage bleiben ebenfalls ohne Erfolg. 5 Uhr nachmittags Exitus.

Im Herzpunktat Blutzucker 72 mg %. WaR negativ. Sektion verweigert.

Das $3^1/_2$ Monate alte Kind war durch die seit der Geburt bestehenden Durchfälle schwer geschädigt, sein Gewicht entsprach dem eines Neugeborenen. Die Anamnese wies, wie so häufig beim kindlichen Diabetes, nicht auf die eigentlich zugrunde liegende Erkrankung hin, das Kind kam vielmehr unter der Diagnose Atrophie zur Aufnahme. Ob sekundär auf dem Boden dieser Atrophie sich der Diabetes entwickelt hat, oder ob diese Störung bereits seit der Geburt bestand und ihrerseits auch dazu beitrug, das Kind in einen so schlechten Zustand zu bringen, läßt sich nicht entscheiden. Vielleicht bestand zwischen den Durchfällen und dem Diabetes ein innerer Zusammenhang in dem Sinne, daß ein und dieselbe Noxe Drüse und Inselapparat des Pankreas getroffen hatte. Das Versagen des sekretorischen Teils der Drüse manifestierte sich in Durchfällen, das Fehlen oder die mangelhafte Zusammensetzung des Inselhormons hatte die Störung des Kohlehydratstoffwechsels zur Folge.

Daß es sich um einen echten Diabetes handelte, war angesichts der ziemlich erheblichen Zuckerausscheidung im Harn, bis zu 18 g pro Tag, und des erhöhten Blutzuckergehaltes (190 mg %) nicht zu bezweifeln. Der Harnzucker wurde als Traubenzucker identifiziert, da der Urin rechts drehte und das Phenylosazon, in heißem Wasser unlöslich, nach zweimaliger Reinigung durch Umkristallisation bei 204° unter Gasentwicklung schmolz. Die Proben auf Azeton und Azetessigsäure waren stets negativ. Eine Beeinflussung des Blut- und Harnzuckers durch diätetische Maßnahmen konnte nicht versucht werden, da bei dem schlechten Allgemeinzustand des Kindes ein Versuch, das Kind von der Mutterbrust abzusetzen, nicht gewagt werden konnte. Es blieb nur der Versuch einer Insulinbehandlung übrig. Auf die Einzelheiten bezüglich der Dosierung des Insulins und die eingetretenen Komplikationen wird weiter unten näher einzugehen sein. Mit dieser Therapie wurde eine Senkung des Blutzuckerspiegels fast bis zur Norm erreicht. Die Zuckerausscheidung im Urin ging zeitweise bis auf 0,3—0,6 %

herunter. Mehrmals im Laufe der Behandlung stellten sich kollapsartige Zustände ein, die bei ihrem erstmaligen Auftreten als komatös aufgefaßt wurden, später jedoch, da sie im Anschluß an Insulininjektionen erfolgten, als hypoglykämisch gedeutet wurden und durch rektale Zufuhr von Traubenzucker und Adrenalin-Coffein-Injektionen beseitigt werden konnten. Unter zunehmendem Verfall ging das Kind am 10. Tage der Insulinbehandlung zu Grunde.

Wir sehen heute im Diabetes mellitus eine konstitutionelle Erkrankung, die auf einer minderwertigen Anlage des Inselapparates oder allgemeiner auf einer „Schwäche des Zuckerstoffwechsels“ (Naunyn) beruht. Dafür spricht erstens das hereditäre Auftreten. Nach Kleinschmidt[9]) und Umber[10]) spielt allerdings Heredität beim Kinde nicht die Rolle wie beim Erwachsenen. Külz fand unter seinen 111 Fällen in 9% Heredität, Wegeli in 8,3% der Fälle. Im gleichen Sinne einer endogenen Heredo-Degenerationskrankheit spricht das familiäre Auftreten des Diabetes, häufig alternierend mit Gicht und Fettsucht. Von Noorden fand unter seinem Krankenmaterial in 18,5% diabetische nähere Verwandte, in 6,9% waren entferntere Verwandte ebenfalls diabetisch*). Langstein weist auf die Häufigkeit des kindlichen Diabetes bei Kindern aus Verwandtenehen und bei jüdischen Kindern hin. Nach Kleinschmidt ist freilich die Bevorzugung der jüdischen Rasse bei Kindern weniger ausgesprochen als beim Erwachsenen. Als exogene Faktoren spielen Traumen, bes. Schädeltraumen, unzweckmäßige Lebensweise, insbesondere reichlicher Kohlehydratgenuß, ferner Erkältungen und Infektionen eine Rolle. Die ätiologische Bedeutung der letzteren überschätzt wohl Boyd[11]), der in 18 von 32 Fällen hauptsächlich von den Tonsillen ausgehende Infektionen fand. Wie häufig sehen wir bei Kindern Anginen ohne Diabetes!

Die Anamnese unseres Patienten war in dieser Bezie-

*) Zit. nach J. Bauer, Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 1917. S. 204.

hung ganz bemerkenswert. Das Kind stammte aus einer jüdischen Familie, die Eltern sind Vetter und Base. Die Urinuntersuchung bei den Eltern und einem älteren Bruder auf Zucker war allerdings negativ.

Einiges Interesse beansprucht auch die Krankengeschichte eines Bruders unseres Patienten, der vor 3 Jahren in der Klinik an einer infektiösen Intoxikation starb, wie sie zuerst von Finkelstein als ein der alimentären Intoxikation durchaus ähnliches Krankheitsbild beschrieben worden ist. Der Fall ist zusammen mit mehreren anderen Fällen ähnlicher Art von Göppert[12]) veröffentlicht worden. Göppert sieht in der infektiösen Intoxikation eine Störung der zentralen Zuckerregulation, die nach einer Nasopharyngitis oder fieberhaften Bronchitis plötzlich zur Vergiftung führt. Es seien kurz einige Daten aus der Krankengeschichte mitgeteilt:

N. W., Knabe, 4 Monate alt, Gewicht 4200 g, wird am 7. Juni 1921 mit einer erheblichen Nasopharyngitis wegen Unruhe in die Klinik aufgenommen. Mäßiger Ernährungszustand, etwas graue Gesichtsfarbe, mäßiger Turgor. Am 9. VI. Urin: E +, Z —. Nachmittags Temperaturanstieg auf 38,2. Vermehrte dünne Stühle. An den beiden nächsten Tagen weiter steigende Temperaturen bis 40,5. Häufige, dünne, zerfahrene Stühle. Am Nachmittag des 11. VI. zeigen sich über der rechten Lunge bronchitische Geräusche, vertiefte Atmung, Nasenflügelatmen. Am 12. VI. liegt das Kind im Zustande schwerster Intoxikation da. Bewußtlosigkeit, große Atmung. Nach einer Magendarmspülung und 24-stündigen Teepause sistieren die Durchfälle, der toxische Zustand ändert sich jedoch nicht. Der Urin enthält 9 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme 2% Traubenzucker, 7 Stunden später 0,4%. Azeton +, Azetessigsäure +. Die Temperatur bleibt bis zum Tode, der am 12. Tag eintritt, septisch. Die Intoxikation besteht fort, im Urin weiterhin Zucker (0,7 bis 1%), an den beiden letzten Tagen vor dem Tode ist der Zuckergehalt sehr gering und polarimetrisch

nicht mehr zu bestimmen. Die Azetonausscheidung bleibt zunächst unverändert, in den letzten Tagen ist kein Azeton mehr nachweisbar. Der Blutzucker beträgt 4 Tage vor dem Tode 100 mg %, desgleichen im Herzpunktat nach dem Tode.

Es handelte sich also um einen eine Infektion der Luftwege begleitenden Durchfall und anschließend schwerste Vergiftung mit teilweise erheblicher Glykosurie, die auch im Hungerzustand anhielt, mit Azetonausscheidung und Blutzuckererhöhung. Die spätere Erkrankung des Bruders an einem echten Diabetes, die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit diabetischem Koma, das beides legt uns die Frage nahe, ob es sich nicht auch in diesem Falle um einen echten Diabetes gehandelt hat. Der Umstand, daß die Zuckerausscheidung und die schwere Vergiftung erst nach dem Fieberanstieg erfolgte, spricht freilich dagegen, sofern wir nicht mit Czerny als Ursache des kindlichen Diabetes eine zentrale Störung annehmen. So viel dürfen wir aber gewiß sagen, daß auch bei diesem Kinde eine gewisse „Schwäche des Zuckerstoffwechsels" bestand, und daß es auf dem Boden dieser konstitutionellen Disposition unter der Einwirkung infektiöser Schädigungen zu einer völligen Entgleisung des Kohlehydrat- und weiterhin des Gesamtstoffwechsels kam.

Die diätetische Behandlung des kindlichen Diabetes ist im Prinzip die gleiche wie beim Erwachsenen. Das Wesentliche dieser Behandlung ist die qualitative und quantitative Regelung der Ernährung: Beschränkung der Gesamtkalorienmenge, Regelung des Verhältnisses von Kohlehydraten und Eiweiß. Kochmann gab bei dem oben erwähnten Fall in Anlehnung an die von Noordensche Haferkur eine vorwiegende Hafermehlnahrung, die sich aus Buttermilch, Mehlschwitze ohne Zucker, Haferflockenbrei mit grünem Gemüse und Butter zusammensetzte. Je frühzeitiger eine geeignete diätetische Behandlung einsetzt, umso günstiger gestaltet sich die Prognose.

Daß in unserem Falle bei dem Alter des Patienten

und mit Rücksicht auf den desolaten Zustand des Kindes eine diätetische Behandlung nicht in Frage kam, war ohne weiteres klar und bereits oben erwähnt. Die Absetzung von der Mutterbrust würde das Kind bei der Labilität des Darmes voraussichtlich mit einem völligen Zusammenbruch beantwortet haben. Auch würden eine Beschränkung der Nahrungsmenge oder gar Hungertage, wie sie bei älteren Kindern mit ebenso gutem Erfolge wie beim Erwachsenen angewendet werden, nicht vertragen worden sein, gefährdet doch den Atrophiker nichts so sehr wie gerade der Hunger. Es ließ sich nicht vermeiden, daß dem Kinde ziemlich erhebliche Kohlehydratmengen, ca. 50 g pro Tag, zugeführt wurden. Davon war allerdings etwa die Hälfte Milchzucker, von dem wir wissen, daß er relativ wenig Glykosurie fördernd wirkt.

Die Prognose war also schlecht. Wenn überhaupt, so war vielleicht noch von einer Insulinbehandlung etwas zu erhoffen, wenn auch gute Erfolge mit dieser Therapie nur bei gleichzeitiger Regelung der Diät zu erwarten sind. In der Literatur der letzten Zeit ist mehrfach über Insulinbehandlung des kindlichen Diabetes berichtet worden. Über die Dosierung des Insulins bei Kindern herrscht jedoch nicht völlige Übereinstimmung. Nach Banting[13]) wird in schweren Fällen durch eine Einheit Insulin 2 bis 2,5 g Zucker mehr verwertet, in leichten Fällen 5 bis 6 g, im Durchschnitt kann man 3 bis 4 g rechnen. Danach wird die erste Dosis festgesetzt. Dies gilt sowohl für Erwaschsene wie für Kinder. Die Dosen sind also bei diesen nicht kleiner als beim Erwachsenen. Staub[14]) fordert bei Kindern regelmäßige Blntzuckerbestimmungen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden, da kleine Kinder die ersten Zeichen der Hypoglykämie nicht melden. Lereboullet[15]) berichtet über ein $11^1/_2$jähriges diabet. Kind mit einer täglichen Ausscheidung von 100 bis 132 g Zucker und 0,2 g Azeton. Nach einer dreiwöchigen Behandlung, während der er täglich 2 mal 20 bis 25 Einheiten Insulin gab, betrug die tägliche

Zuckerausscheidung in maximo 2,63 g. Geyelin, Harrop, Murray und Corvin[16]) behandelten 9 Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren erfolgreich mit Insulin. Die Autoren fingen mit kleinen Dosen von 2 bis 5 Einheiten an und steigerten unter Umständen bis zu 40 Einheiten pro Tag. Freise[17]) rät zu vorsichtiger Dosierung, bei mittelschweren Fällen rechnet er 0,5 bis 0,7 Einheiten pro kg Körpergewicht. Simon[18]) erzielte bereits mit 7,5 Einheiten bei einem $2^3/_4$-jährigen komatösen Kinde eine wesentliche Besserung des Zustandes. Nach weiteren 12,5 Einheiten, die im Laufe des nächsten Tages gegeben wurden, war das Sensorium frei. Weniger vorsichtig gingen Allen und Sherill[16]) vor, die bei einem 10jährigen komatösen Knaben innerhalb von 12 Stunden 240 Einheiten gaben. Nach 335 Einheiten, 21 Stunden nach Beginn der Behandlung, erwachte das Kind aus dem Koma, ohne irgendwelche Erscheinungen von Insulinintoxikation. Priesel und Wagner[19]) berichten über ihre Erfahrungen an 5 mit Insulin behandelten Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren. Die beiden Autoren fordern eine systematische diätetische Behandlung, die durch Insulin unterstützt wird. Die schweren Fälle müssen trotz Insulinbehandlung eiweißarm ernährt werden. Es wurden 20 bis 40 Einheiten als Tagesdosis gegeben, das sind etwa 1 bis 2 Einheiten pro g Nahrungskohlehydrat. Zweimal erlebten die beiden Autoren eine hypoglykämische Reaktion mit epileptiformen Krämpfen und vollständigem Bewußtseinsverlust. Sie wiesen auch, ebenso wie Cowie und Parsons[8]) auf die Anwendungsmöglichkeit des Insulins bei Säuglingen hin.

Diese kurze Übersicht, die keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, mag genügen.

In unserem Falle war die Dosierung folgende*): Nach einer Beobachtungszeit von mehreren Tagen, während der der Zuckergehalt des Urins durchschnittlich 4,3 bis 4,8% betrug, was etwa einer täglichen Ausscheidung von 16 bis

*) S. Kurve am Schluß der Arbeit.

18 g entsprach, wurden zuerst 5 Einheiten subkutan injiziert. Damit wurde der Harnzucker auf 3,5% herabgedrückt. Zwei Tage nach der ersten Injektion wurden 10 Einheiten gegeben. Am folgenden Tage betrug der Blutzuckerwert 135 mg %, d. h. eine Senkung des Wertes vor der Insulinbehandlung um 55 mg %. Der Zuckergehalt des Urins war der gleiche geblieben. Am nächsten Tage, also zwei Tage nach der letzten Injektion, wurden 20 Einheiten in zwei Einzeldosen gespritzt. Der niedrigste nach 6—8 Stunden erreichte Harnzuckerwert betrug 0,2%, nach etwa 12 Stunden war er wieder auf 2,1% angestiegen. Etwa 10 Stunden nach der Injektion der zweiten Einzeldosis trat nach anfänglicher Pulsbeschleunigung ein Kollaps ein mit verlangsamtem kleinen Pulse und großer Atmung, aus dem sich das Kind nach Applikation von Analepticis bald erholte. Außerdem wurde, da der Zustand als komatös aufgefaßt wurde, Natrium bicarbonicum als Klystier gegeben. Zwei Tage später wurden, da der Urin noch 3% Zucker enthielt und der Blutzuckerwert 115 mg % betrug, 10 Einheiten Insulin und nach 16 Stunden die gleiche Dosis gegeben. Der Harnzuckergehalt wies 7 Stunden nach der zweiten Injektion ein Minimum von 0,3% auf. Zur gleichen Zeit trat wieder ein Kollaps ein, der durchaus dem vor drei Tagen glich: Cyanose, kleiner langsamer Puls und große Atmung. Da nunmehr angenommen wurde, daß es sich doch um eine hypoglykämische Reaktion handle, wurden neben Coffein und Adrenalin 10 g Traubenzucker als Klystier gegeben. Danach erholte sich das Kind jedoch nicht wieder, es blieb während der nächsten Tage matt und kollabierte noch mehrmals. Der Harnzucker schwankte zwischen 0,9 und 1,7%, der Blutzuckergehalt betrug am zweiten Tage nach der letzten Injektion 107 mg %. Trotz dieses schlechten Zustandes des Kindes wurden nochmals zwei Einheiten Insulin gegeben. 5 Stunden später trat wieder ein Kollaps ein, von dem sich das Kind trotz reichlicher Gaben von Analepticis, Sauerstoff-Atmung und Herzmassage nicht wieder

erholte. Im Herzpunktat wurde der Blutzucker zu 72 mg % gefunden.

Bei der Betrachtung der Gewichtskurve*) fällt auf, daß nach 3 Insulininjektionen das Körpergewicht mehr oder weniger stark anstieg, einmal sogar nach 10 Einheiten um 130 g. Daß es sich hierbei nicht um reellen Ansatz von Körpersubstanz, sondern um Wasserretention handelte, ist wohl nicht zu bezweifeln. Oedeme wurden nicht beobachtet. Vor der Insulinbehandlung wurde die Tagesurinmenge nur einmal bestimmt. Sie war nicht, wie bei einem Diabetes zu erwarten gewesen wäre, vermehrt, sondern betrug etwa 60% der Trinkmenge, was der Norm entspricht. Nach Beginn der Insulinbehandlung ging die Urinmenge stark zurück, auf durchschnittlich 35 bis 40% der Trinkmenge. Auf die Beeinflussung des Wasserhaushaltes durch das Insulin ist mehrfach in der Literatur hingewiesen worden (Allen und Sherill[16]), Gigon[20]), von Noorden und Isaac[21]) u. a.). Rosenberg[22]), ebenso Umber[23]) sahen bei Erwachsenen Gewichtsschwankungen bis zu 1,5 kg innerhalb 24 Stunden. Von Noorden und Isaac konnten durch kochsalzarme Kost die Wasserretention vermeiden oder zum mindesten abschwächen. Freise[17]) sah bei vorsichtiger Dosierung des Insulins niemals Oedeme auftreten. Das Wesen dieses Zusammenhangs zwischen Insulin und Wasserhaushalt ist noch unklar. Staub[14]) macht auf Grund eigener Versuche für die Wasserretention eine Verschiebung im Kationengehalt zwischen Gewebe und Blut verantwortlich, andererseits müsse man an eine renale Komponente und an die Alkalose im Blute denken, die beim Verschwinden der Ketokörper zu einer verminderten Diurese führt. Umber bezieht die Gewichtsschwankungen z. T. auf Glykogenansatz, z. T. auf eine direkte Beeinflussung des extrarenalen Wasserhaushaltes durch das Insulin und weist auf die entgegengesetzte Wirkung von Schilddrüsensubstanz bei Myxödem hin. Pollak[24]) sah bei Insulinbehandlung die Urinmenge

*) S. Kurve am Schluß der Arbeit.

bereits zurückgehen, wenn die Zuckerausscheidung noch nicht wesentlich beeinflußt, also ein diuretisch wirkendes Moment noch nicht in Fortfall gekommen war.

Es interessiert nun hier die Frage, um was es sich bei den Kollapsen gehandelt hat. Die Frage, ob Koma oder Hypoglykämie, ist oft nicht leicht zu entscheiden, besonders bei Kindern, die die an sich charakteristischen Prodromalerscheinungen der Hypoglykämie, wie Angst- und Schwächegefühl, Hunger und Zittern, nicht melden. Oft ist bei Kindern die gesteigerte Pulsfrequenz das erste Warnungssignal, das auf die drohende Gefahr hinweist. Gegen Koma spricht in unserem Falle der Umstand, daß während der ganzen Behandlung niemals Azeton im Urin nachgewiesen wurde, auch nicht zur Zeit der Kollapse. Streng beweisend ist dieser negative Befund allerdings nicht, da in seltenen Ausnahmefällen ein Koma eintreten kann, ohne vorherige oder gleichzeitige Azetonkörperausscheidung. Es handelt sich nach Umber[10]) beim Koma diabeticum nicht allein um die Acidosis und die Azetonvergiftung, es sind vielmehr auch toxische Produkte des gestörten Eiweißstoffwechsels mit im Spiele. Wie gesagt, sind das aber seltene Ausnahmen. Da außerdem das Insulin die Acidosis günstig beeinflußt, so ist es nicht wahrscheinlich, daß gerade nach einer Insulininjektion ein Koma eintrat. Eher ist bei dem zeitlichen Zusammentreffen der Kollapse mit den großen Insulingaben an eine Insulinintoxikation zu denken. In der Tat waren die Dosen, die gegeben wurden, keine geringen, besonders wenn man berücksichtigt, daß bereits nach der zweiten Injektion von 10 Einheiten der Blutzuckerspiegel um 55 mg % herabgedrückt war. Nach den oben angeführten Zahlen würde die erstmalig zu injizierende Dosis sich aus dem Harnzuckerwert mit 9 Einheiten berechnet haben, während, wenn man nach Freise das Körpergewicht zugrunde legt, die entsprechende Menge nur 2,3 Einheiten betragen hätte. Leider wurden aus äußeren Gründen während der Anfälle keine Blutzuckerbestimmungen gemacht.

Dem erstmaligen Kollaps ging eine Steigerung der Pulsfrequenz voraus, später wurde eine solche nicht wieder beobachtet. Während der Anfälle war der Puls verlangsamt. Im allgemeinen wird bei dem hypoglykämischen Symptomenkomplex eine Pulsbeschleunigung beschrieben. Amerikanische Autoren (Banting, Campbell und Fletscher[16]) beobachteten allerdings im tiefsten Insulinkoma Sinken des Blutdruckes und der Pulsfrequenz. Das späte Einsetzen der Anfälle, bis zu 10 Stunden nach der Injektion, steht der Annahme einer Hypoglykämie nicht entgegen. Nach Staub treten die Initialsymptome der Hypoglykämie 4 bis 12 Stunden nach der Injektion auf. An den beiden letzten Tagen vor dem Tode kollabierte das Kind mehrmals. Hier war an eine direkte Insulinwirkung wohl nicht mehr zu denken. Sammartino[25]) erzeugte freilich beim Kaninchen mit einer Insulineinheit eine Hypoglykämie mit Krämpfen und Koma, die 3 bis 5 Tage bestand. Es ist durchaus möglich und wahrscheinlich, daß es sich in unserem Falle vielmehr um Kollapse handelte, wie sie bei Atrophikern häufig als Vorboten des nahen Todes auftreten. Daß dabei noch Nachwirkungen der vorangegangenen hypoglykämischen Insulte mit im Spiele waren, soll nicht geleugnet werden, ohne daß wir uns eine nähere Vorstellung von der Art dieser Nachwirkung machen können, haben wir doch in den Mechanismus der Insulinwirkung und der Hypoglykämie noch wenig Einblick.

Unklar liegen die Verhältnisse bei der letzten Injektion von 2 Insulineinheiten. Ging das Kind im Insulinkoma zugrunde, oder starb es an seiner Atrophie? Es sind mehrfach Fälle von gesteigerter Insulinempfindlichkeit mitgeteilt worden, die sich freilich gleich zu Beginn der Behandlung zeigte. So beobachtete Campbell Vergiftungserscheinungen nach kleinen Dosen bei kaum erniedrigten Blutzuckerwerten (80 bis 90 mg %). Rosenberg[22]) berichtet sogar über einen Fall, wo bereits nach Injektion von einer Insulineinheit sich leichte hypoglykämische Erscheinungen bemerkbar

machten. Lauritzen[26]) sah bei einem 4jährigen Knaben in komatösem Zustand, nachdem er 6 Einheiten innerhalb von 31 Stunden gegeben hatte, nach 12 weiteren Stunden eine Hypoglykämie eintreten. Fünf Tage später erfolgte plötzlicher Herztod, den Lauritzen allerdings nicht mit der Anwendung des Insulins in Zusammenhang bringt. Ebenso sahen von Noorden und Isaac[21]) mehrfach den hypoglykämischen Symptomenkomplex, obwohl der Blutzucker durch das Insulin nur wenig, z. B. von 250 auf 150 mg % gesenkt war. Bisher nahm man an, daß die Senkung des Blutzuckerspiegels unter ein gewisses Niveau Vorbedingung für das Auftreten hypoglykämischer Erscheinungen sei. Auf Grund klinischer und experimenteller Erfahrungen zeigt sich aber immer mehr die Unabhängigkeit der hypoglykämischen Insulte von einer bestimmten Blutzuckerkonzentration. (Der Ausdruck „Hypoglykämie" ist also ungenau. Bornstein und Holm[27]) sprechen daher, um nichts zu präjudizieren, von einem Insulinschaden.) Allein schon die sehr verschiedenen Angaben der einzelnen Autoren über die kritische Blutzuckerkonzentration lassen eine Erklärung der „hypoglykämischen" Erscheinungen allein durch die Blutzuckersenkung zweifelhaft erscheinen. In demselben Sinne spricht auch die interessante Beobachtung von Wagner und Parnas[28]), die bei einem 10jährigen Kinde mit einem ungewöhnlich großen Lebertumor nach längeren Nahrungspausen, z. B. morgens nüchtern, ein fast völliges Schwinden des Blutzuckers sahen, ohne daß irgendwelche hypoglykämischen Erscheinungen auftraten. Nach Ansicht mancher Autoren (Campbell und Fletcher[16]), Fischler[29])) handelt es sich bei dem Symptomenbild der hypoglykämischen Reaktion um eine Reizung bulbärer Zentren durch giftige N-Stoffwechselprodukte, die infolge unvollkommener Oxydation beim Fehlen genügender Glukosenmengen in der Leber entstehen. Macleod[30]) spricht von einer Glykatonie, einer Zuckerverarmung der Gewebe. Putter[31]), ebenso Pollak[24]) und Laufberger[32]) lassen die Blutzuckersenkung bei Auftreten

hypoglykämischer Erscheinungen nur als begünstigendes Moment gelten.

Auch in unserem Falle war der Blutzucker im Herzpunktat nur wenig unter die Norm erniedrigt. Als mittlere normale Blutzuckerwerte für den Säugling (Nüchternwerte) werden ziemlich übereinstimmend von verschiedenen Autoren (Mertz und Rominger[33]), Niemann[34]), Rumpf[35])) 76 bis 81 mg % angegeben. Vielleicht kommt es auch nicht so sehr auf die absolute Höhe des Blutzuckerspiegels bei dem Auftreten hypoglykämischer Erscheinungen an, als vielmehr auf den Betrag der Blutzuckersenkung und auf die Schnelligkeit des Absinkens. Deshalb werden auch fortlaufende Injektionen kleiner Dosen empfohlen anstelle von größeren Insulingaben mit längeren Intervallen. Da die Wirkung des Insulins verhältnismäßig schnell abklingt, so erreicht man mit dem letzteren Modus nur ein zeitweiliges Absinken des Blutzuckers, keine dauernde Rückkehr zur Norm. Selbst bei täglichen Injektionen findet man häufig nachts und frühmorgens leicht erhöhte Werte, nachdem diese tagsüber normal gewesen waren. Auffallend war in unserem Falle, daß zu Anfang höhere Dosen, 5 und 10 Einheiten desselben Präparates glatt vertragen wurden. Das macht die Annahme einer Insulinwirkung bei dem Zusammenbruch des Kindes bis zu einem gewissen Grade unwahrscheinlich. Allerdings beobachteten Bornstein und Holm[27]) bei einer gesunden Versuchsperson nach Injektion von 10 Einheiten einen schweren „Insulinschaden", nachdem zweimal vorher die gleiche Dosis des gleichen Präparates ohne weiteres vertragen worden war. Die Vergiftung zeigte eine hochgradige Unabhängigkeit vom Blutzucker. Der Wirkungsgrad des Insulins ist nicht allein bei verschiedenen Personen ein anderer, sondern er scheint auch bei der gleichen Person an verschiedenen Tagen zu variieren.

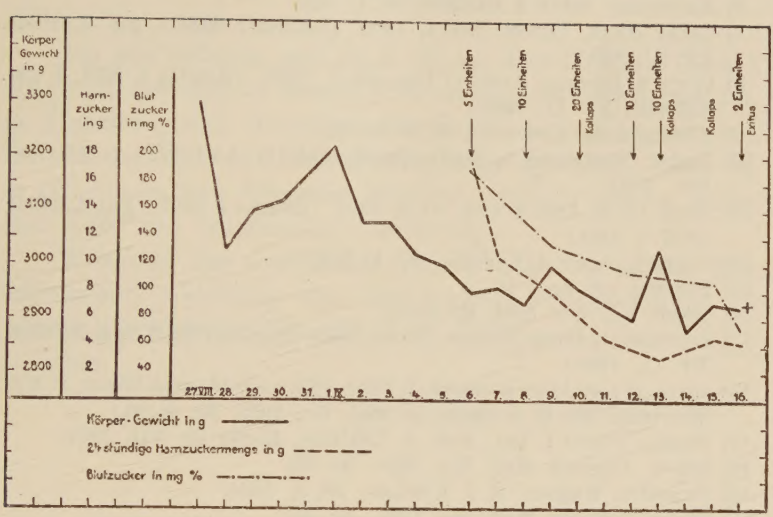
In unserem Falle ist auch zu erwägen, ob nicht die zunehmende Atrophie, unterstützt durch die schädigenden Momente großer Insulingaben, eine derartige Änderung des

Stoffbestandes und Stoffwechsels hervorgerufen hatte, daß nunmehr der Organismus bereits nach einer kleinen Insulindosis einem hypoglykämischen Insult erlag.

Das Hauptgewicht müssen wir demnach bei dem Zugrundegehen des Kindes auf die Atrophie legen. Das Kind bot das Bild des Atrophikers, bei dem es zeitweise zu Cyanose, zu Pulsverlangsamung und mannigfaltigen Veränderungen der Atmung kommt. Starke Gewichtsschwankungen, wie sie auch in unserem Falle von Anfang an, auch vor dem Beginn der Insulinbehandlung, beobachtet wurden, zeichnen das Krankheitsbild aus. Die schwere Atrophie, die aus den chronischen Durchfällen resultierte, und die schwere Störung des Kohlehydratstoffwechsels führten hier zum Tode. Das Insulin war nicht nur nicht im Stande, den entgleisten Kohlehydratstoffwechsel wieder in die richtigen Bahnen zu leiten und damit die Grundlage für die Reparation der Atrophie zu schaffen, sondern durch unzweckmäßige Dosierung beschleunigte es vielleicht noch den unheilvollen Verlauf der Erkrankung.

Wenn auch der vorliegende Fall in seinen Einzelheiten nicht völlig geklärt ist, so dürfen wir doch aus ihm die Forderung ableiten, beim atrophischen Säugling mit der Anwendung des Insulins vorsichtig zu sein. Bei der verminderten Glykogenreserve des Atrophikers kommen wir leicht in hypoglykämische Zonen, und die Empfindlichkeit des atrophischen Säuglings gegen Hypoglykämie scheint besonders groß zu sein.

Für die Überlassung der Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Blühdorn, sowie ihm und Herrn Professor Göppert für die freundlichen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.


Körper Gewicht in g
3300
3200
3100
3000
2900
2800
Harn-zucker in g
18
16
14
12
10
8
6
4
2
Blut zucker in mg %
200
180
150
140
120
100
80
60
40
5 Einheiten
10 Einheiten
20 Einheiten Kollaps
10 Einheiten
10 Einheiten Kollaps
Kollaps
2 Einheiten Exitus
27 VII. 28. 29. 30. 31. 1 IX. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16.
Körper-Gewicht in g
24-stündige Harnzuckermenge in g
Blutzucker in mg %

Literatur-Verzeichnis.

1) Langstein, Diabetes mellitus, Handb. Pfaundler-Schloßmann, 3. Aufl. 1924.
2) Külz, Diabetes mellit. u. insip., Gerhardts Handb. d. Kdhlkde.
3) Stern, Arch. f. Kdhlkde. *11*, 2, 1889.
4) Wegeli, Arch. f. Kdhlkde. *19*, 1—2, 1895.
5) Funaioli, Riv. di Clin. Ped. *17*, 84, 1919 (zitiert nach 1)
6) Kochmann, Jahrb. f. Kdhlkde. 99, 1, 1922.
7) Ashby Hugh, Lancet *204*, 1, 1923. (Referat i. Ztbl. f. ges. Kdhlkde. XV. 2. 1923.)
8) Cowy u. Parsons, Arch. of Ped. *40*, 7, 1923. (Referat i. Ztbl. f. ges. Kdhlkde. XV. 11, 1923.)
9) Kleinschmidt, Med. Klin. 1916. Nr. 49.
10) Umber, Ernährung u. Stoffwechselkrankh. II. Aufl. 1914 u. Mü. Med. Wo. 1924.
11) Boyd, Gl. L. Arch. of Ped. *41*, 5, 1924. (Referat i. Ztbl. f. ges. Kdhlkde. XVII, 5 1924.)
12) Göppert, Jahrb. f. Kdhlkde. *97*, 1, 1922.
13) Banting, zit. nach 14.
14) Staub, Kli. Wo. 1924. Nr. 2—3.
15) Lereboullet, Journ. d. Pract. *37*, 30. 1923. (Referat i. Ztbl. f. ges. Kdhlkde. XV. 11. 1923.)
16) Journ. of metabolic Research 2, 1922. (Zit. nach 14, nach Simon, D. Med. Wo. 1923, Nr. 35 u. Grafe, D. Med. Wo. 1923, Nr. 35/36.)
17) Freise, Verein f. Inn. Med. u. Kdhlkde., Berlin 23. VII. 1924.
18) Simon, Deutsch. Med. Wo. 1923, Nr. 35.
19) Priesel u. Wagner, Z. f. Kdhlkde. *38*, 2, 1924.
20) Gigon, Schweiz. Med. Wo. 1923, Nr. 38.
21) v. Noorden und Isaac, Kli. Wo. 1923, Nr. 43 u. 1924, Nr. 17.
22) Rosenberg, Mü. Med. Wo. 1923, Nr. 42.
23) Umber, Med. Klin. 1923, Nr. 32.
24) Pollak, Wien. Klin. Wo. 1924, Nr. 3.
25) Sammartino e Liotta, Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. *37*, 1—2, 1924. (Referat i. Kongr. Ztbl. f. ges. inn. Med. XXXIII., 9, 1924.
26) Lauritzen, Kli. Wo. 1923, Nr. 33.
27) Bornstein u. Holm, Deutsch. Med. Wo., 1924, Nr. 16.
28) Wagner u. Parnas, Z. f. d. ges. exp. Med. *25*, 5—6, 1921.
29) Fischler, Mü. Med. Wo. 1923, Nr. 47.
30) Macleod, Lancet Nr. 13, 1923. (Zitiert nach 31.)
31) Putter, Kli. Wo. 1924, Nr. 49.
32) Laufberger, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 42, 570, 1924.
33) Mertz u. Rominger, Arch. f. Kdhlkde. *69*, 81, 1921.
34) Niemann, Jahrb. f. Kdhlkde. *83*, 1, 1916.
35) Rumpf, Jahrb. f. Kdhlkde. *105*, 321, 1924.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 24. 3. 02 zu Wesel (Kreis Rees) als Sohn des Majors Georg Freyschmidt. Nachdem ich in Flensburg und Göttingen das Gymnasium besucht und im Februar 1920 die Reifeprüfung abgelegt hatte, habe ich in Göttingen und München Medizin studiert und im Frühjahr 1925 das Staatsexamen bestanden.

Während des praktischen Jahres habe ich an der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Altona gearbeitet und am 20. 6. 26 die Approbation als Arzt erhalten.

Hans Jürgen Freyschmidt.